

Análise de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca

Cost-effectiveness analysis of caspofungin for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery

Marcelo Goulart Correia¹, Grazielle Cristine Silva¹, Bráulio Santos¹, Helena Cramer Veiga Rey¹, Marisa Santos¹, Bernardo Rangel Tura¹

Palavras-chave:

candidemia, caspofungina, custo-efetividade

Keywords:

candidemia, caspofungin, cost-effectiveness

RESUMO

Candidemia é a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários nos EUA e no Brasil. Os fatores de risco para o desenvolvimento da candidemia são hospitalização prolongada, exposição a múltiplos procedimentos invasivos, uso de antibioticoterapia. Apesar da eficácia comprovada, o custo da terapia com caspofungina é cerca de 90 vezes maior que com o fluconazol. Objetivo: realizar análise de custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde. Metodologia: Usando o TreeAge Pro Suite foi construído um modelo analítico de decisão. Os dados inseridos no modelo foram obtidos a partir da revisão da literatura. Foram considerados os custos médios do medicamento, internação e exames laboratoriais. O desfecho clínico utilizado para avaliação da efetividade foi óbito atribuído à candidemia. Resultados: para salvar uma vida em um horizonte temporal de 30 dias, o custo do tratamento atribuído à caspofungina foi de R\$ 117.578,86 e ao fluconazol foi de R\$65.543,84. Segundo o gráfico de tornado, as variáveis de maior impacto no modelo foram: probabilidade de melhora com fluconazol, morte dado melhora com fluconazol, melhora com caspofungina e morte dado não melhora com fluconazol. Na análise de sensibilidade, as simulações realizadas com modificações dessas variáveis não mostraram influência significativa sobre o resultado inicial. Conclusão: o fluconazol foi mais custo-efetivo que a caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca.

ABSTRACT

Candidemia is the fourth most common cause of bloodstream infection in tertiary hospitals in the U.S. and Brazil. The risk factors for the development of candidemia are prolonged hospitalization, exposure to multiple invasive procedures, antibiotic therapy. Despite the proven efficacy, the cost of therapy with caspofungin doses and dosing regimens is about 90 times higher than with fluconazole. Objective: To determine cost-effectiveness of caspofungin compared to fluconazole for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery, from the perspective of the Brazilian Public Healthcare System. Methods: Using a software was constructed a decision analytic model. Data entered into the model were obtained from the literature review. The model considers the mean direct cost of administering the drug, hospitalization and laboratory tests of SUS. The clinical outcomes used to evaluate the efficacy was death attributed to candidemia. Results: Treatment costs attributed to caspofungin was R\$117,578.86 and fluconazole was R\$65,543.84. According to the Tornado Diagram made the biggest impact of variables in the model were likely to improve with fluconazole, given death improves with fluconazole, caspofungin and improves with death as no improvement with fluconazole. In the sensitivity analysis, simulations performed with modifications of these variables showed no significant influence on the initial result. Conclusion: fluconazole was more cost effective than caspofungin for empirical treatment of Candidemia in patients after cardiac surgery.

Recebido em: 05/06/2012 Aprovado para publicação em: 21/06/2012

1 INC - Instituto Nacional de Cardiologia, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Contato: Marcelo Goulart Correia - R. das Laranjeiras, 374 - Laranjeiras - Rio de Janeiro - RJ - 22240-006 - Telefone: (21) 3037-2421 - Fax: (21) 3037-2419 - Email: marcelo.goulart@inc.saude.gov.br

Estudo realizado no INC - Instituto Nacional de Cardiologia, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Conflitos de interesse: os autores declaram a inexistência de conflito de interesse

Fontes de financiamento: este estudo não recebeu fontes externas de financiamento.

Introdução

Candidemia é a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários nos EUA e, no Brasil, foram encontrados resultados semelhantes (Wisplinghoff *et al.*, 2004 e Zaoutis *et al.*, 2005). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da candidemia são complicações comuns nos pacientes cardiológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos e incluem hospitalização prolongada, exposição a múltiplos procedimentos invasivos, uso de antibioticoterapia, entre outros. Com diagnóstico difícil e arsenal terapêutico limitado, a candidemia permanece com altas taxas de letalidade e tem sido associada ao aumento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares (Garey *et al.*, 2006). A terapia empírica antifúngica adequada ainda é utilizada na minoria dos pacientes e os critérios para sua utilização em pacientes não neutropênicos permanecem mal definidos (Macphail *et al.*, 2002, Parkins *et al.*, 2007, Phillips *et al.*, 1997 e Mora-Duarte *et al.*, 2002). Apesar da eficácia comprovada, o custo da terapia com caspofungina nas doses e posologias preconizadas pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) é cerca de 90 vezes maior que com o fluconazol.

Objetivo

Realizar análise de custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Metodologia

Usando o programa de computador TreeAge Pro Suite 2009 (TreeAge software, Willianstown, MA, USA) foi construído um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) para estimar a razão de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia comparado ao fluconazol. A população alvo deste estudo é de pacientes hospitalizados em pós-operatório de cirurgia cardíaca com suspeita de candidemia.

As árvores de decisão obedecem a uma sequência cronológica e são estruturadas em: situação clínica, nó de decisão (intervenções estudadas), nó de probabilidade (eventos esperados para cada intervenção) e nó terminal (desfechos clínicos relevantes associados a cada evento).

Com a obtenção das probabilidades através de SHELF (O'Hagan, 2011) e pesquisa bibliográfica, foi necessário trabalhar com fórmulas matemáticas para a obtenção dos dados faltantes. Nesse contexto, foi utilizada a regra da probabilidade total, para obter algumas das probabilidades faltantes. Essa regra é descrita pela seguinte fórmula:

$$P(A) = P(B) \times P(A|B) + P(Bc) \times P(A|Bc)$$

Após esse processo, foi trabalhado o terceiro axioma de probabilidade de Kolmogorov (1956) assegurando que:

$$P(T) = 1$$

Foi realizada revisão da literatura e análise crítica dos artigos nas bases de dados Medline, Lilacs e Biblioteca Cochrane, utilizando os seguintes termos para busca: "Thoracic surgery", "cardiac surgical", "candidiasis", "caspofungin", "fluconazole". Foram selecionadas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados realizados em adultos.

Como não foram encontrados estudos clínicos randomizados comparando de forma direta fluconazol com caspofungina, foi realizada a comparação indireta utilizando um software para esse objetivo (Wells *et al.*, 2009).

O desfecho clínico utilizado para avaliação da efetividade foi óbito atribuído à candidemia após sucesso (melhora) ou falha (não melhora) do medicamento de primeira escolha em um horizonte temporal de 30 dias.

Foi considerado como melhora, para os dois grupos, sucesso da terapia após 14 dias de tratamento nas doses e posologias recomendadas pelas Diretrizes da IDSA: caspofungina (dose de ataque de 70mg seguida de 50mg por dia) e fluconazol (dose de ataque de 800mg seguida de 400mg por dia).

Foi denotado como falha (não melhora), a não resposta ao medicamento inicial após 72h do início de sua utilização. Neste caso, para os dois grupos, foi adotada a substituição do antifúngico inicial por anfotericina B lipossomal (14 dias de tratamento na dose de 5mg/kg/dia).

Parkins *et al* demonstrou que o uso da terapia antifúngica empírica adequada em pacientes com candidemia está associado à redução do risco de morte [Odds Ratio 0.46 (0.22–1.00)]. Com base neste estudo, foi calculada a letalidade da candidemia nos casos de insucesso com a intervenção terapêutica inicial.

Foram utilizados os dados de toxicidade hepática para o fluconazol e renal para a caspofungina, ambas obtidas dos ensaios clínicos randomizados. Não foram contemplados no modelo outros tipos de reações adversas comuns aos dois antifúngicos tais como: náuseas, vômitos, cefaleia, reações no local da infusão, entre outros.

O modelo considera os custos médios diretos do SUS obtidos dos Sistemas de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) e Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS), entre eles: custo do medicamento, custo dos materiais necessários para preparo e administração dos medicamentos, custo da internação hospitalar em terapia intensiva, custo de procedimentos e exames (MS, 2008).

Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar a robustez dos resultados. A análise de sensibilidade é definida como uma técnica de avaliação da incerteza utilizada para comprovar o grau de estabilidade

dos resultados da análise e até que ponto esse grau é mantido, quando valores de variáveis principais são modificados dentro de limites razoáveis. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada no programa de computador R versão 2.12.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Resultados

Para determinar as probabilidades de sucesso da terapia empírica com fluconazol e caspofungina foram utilizados os dados dos ensaios clínicos randomizados, todos utilizando como medicamento comparador a anfotericina B.

Todos os valores de toxicidade encontrados na literatura são probabilidades absolutas, não condicionais. Para calcular as probabilidades condicionais estes valores foram divididos proporcionalmente entre os grupos cura e morte para cada evento estudado (melhora e não melhora) de cada intervenção.

Foi considerado que todos os pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca estavam hospitalizados em Centros de Terapia Intensiva Classe II e os valores de diária foram obtidos do SIGTAP (R\$ 478,72).

Os custos dos antifúngicos e dos materiais médico-hospitalares utilizados para administração dos mesmos foram obtidos do Banco de Preços/DATASUS. A caspofungina é administrada uma vez ao dia e necessita de reconstituição do pó liofilizado e diluição da solução antes da utilização. O fluconazol é administrado duas vezes ao dia e sua apresentação é em bolsa diluída pronta para uso.

O resultado do modelo mostrou que a caspofungina (R\$ 42.493,00 e 0,3614 U) possui um custo maior e uma efetividade menor que o fluconazol (R\$ 29.226,00 e 0,4459 U), ou seja, a caspofungina possui um custo incremental de R\$13.267,00 sem incremento de efetividade. Para o desfecho clínico desejado, a relação custo-efetividade da caspofungina é R\$ 117.578,86 por vida salva, enquanto a do fluconazol é R\$65.543,84 por vida salva. Logo, é possível dizer que o fluconazol é mais custo-efetivo que a caspofungina.

Para salvar uma vida em um horizonte temporal de 30 dias, o custo do tratamento atribuído à caspofungina foi de R\$ 117.578,86 e ao fluconazol foi de R\$65.543,84. Segundo o gráfico de tornado, as variáveis de maior impacto no modelo foram: probabilidade de melhora com fluconazol, morte dado melhora com fluconazol, melhora com caspofungina e morte dado não melhora com fluconazol. Na análise de sensibilidade, as simulações realizadas com modificações dessas variáveis não mostraram influência significativa sobre o resultado inicial.

Após análise do gráfico de tornado, foram utilizadas as quatro variáveis de maior impacto no resultado do modelo para realizar a análise de sensibilidade probabilística; são elas:

probabilidade de melhora com fluconazol, probabilidade de morte dado melhora com fluconazol, probabilidade de melhora com caspofungina e probabilidade de morte dado não melhora com fluconazol.

Na análise de sensibilidade probabilística, os resultados obtidos para custo e efetividade mostram-se concordantes aos obtidos na análise basal, o que confirma sua robustez e consistência. A Figura 4 apresenta os resultados das 10.000 simulações realizadas no modelo. Foi observado que apenas dois pontos estão no 1º quadrante, o que define a caspofungina como tecnologia dominada pelo fluconazol. Além disso, ambos estão acima do limite definido como aceitável para pagamento de uma nova tecnologia, ou seja, mesmo considerando todas as situações do modelo não há um benefício da caspofungina que justifique seu alto custo.

Discussão

Candidemia é uma das causas mais comuns de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários de diferentes países do mundo (Martin *et al.*, 2003, Pfaller *et al.*, 2001, Marchetti *et al.*, 2004 e Wisplinghoff *et al.*, 2004). Além da alta letalidade, a ocorrência de candidemia é associada ao aumento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares em pacientes clínicos e cirúrgicos e pode ser considerado um grave problema de saúde pública (Macphail *et al.*, 2002, Rentz *et al.*, 1998, Pfaller *et al.*, 2007, Viudes *et al.*, 2002 e Olaechea *et al.*, 2004).

Instituir estratégia de intervenção precoce indiscriminadamente pode expor muitos pacientes sem candidemia a agentes antifúngicos, aumentando os riscos de morbidade relacionada à toxicidade do medicamento, os custos do cuidado e contribuindo para o surgimento acelerado de resistência a estes agentes (Golan *et al.*, 2005).

Portanto, definir uma estratégia de tratamento empírico adequada, que não dependa do resultado positivo da hemocultura, não é uma tarefa simples e poucos estudos clínicos examinaram cuidadosamente o impacto das diferentes estratégias (Pappas *et al.*, 2009).

O fluconazol, antifúngico do grupo dos azólicos, possui amplo espectro de ação e dominou o uso clínico durante quase três décadas. Porém, o aparecimento de resistência em espécies de *Candida* antes sensíveis impulsionou o desenvolvimento e a utilização de novos antifúngicos, como a caspofungina. Esta foi introduzida no mercado brasileiro em 2001 e obteve ótima aceitação na prática clínica pelos médicos intensivistas para tratamento de infecções fúngicas invasivas (Mora-Duarte *et al.*, 2002 e Walsh *et al.*, 2004).

Diante do cenário de recursos financeiros e terapêuticos limitados, o objetivo deste trabalho foi avaliar a custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico de pacientes em pós-operatório de cirurgia

Tabela 1. Tabela das probabilidades obtidas para a construção da árvore

Evento Intervenção	Probabilidade	Fonte
Melhora Caspo	63,64%	Mora-Duarte <i>et al.</i> , 2002
Melhora Fluco	69,28%	Rex <i>et al.</i> , 1994 Phillips <i>et al.</i> , 1997
Morte Anfotericina	47,84%	Colombo <i>et al.</i> , 2006
Morte Melhora Fluco	46,31%	Colombo <i>et al.</i> , 2006 Rex <i>et al.</i> , 1994 Phillips <i>et al.</i> , 1997
Morte Melhora Caspo	51,81%	Colombo <i>et al.</i> , 2006 Mora-Duarte <i>et al.</i> , 2002
Morte Não Melhora Fluco	75,92%	Parkins <i>et al.</i> , 2007
Morte Não Melhora Caspo	84,93%	Parkins <i>et al.</i> , 2007
Tox. Melhora Fluco	7,3%	Rex <i>et al.</i> , 1994
Tox. Melhora Caspo	4,21%	Mora-Duarte <i>et al.</i> , 2002
Tox. Não melhora	9,78%	Rex <i>et al.</i> , 1994 Phillips <i>et al.</i> , 1997

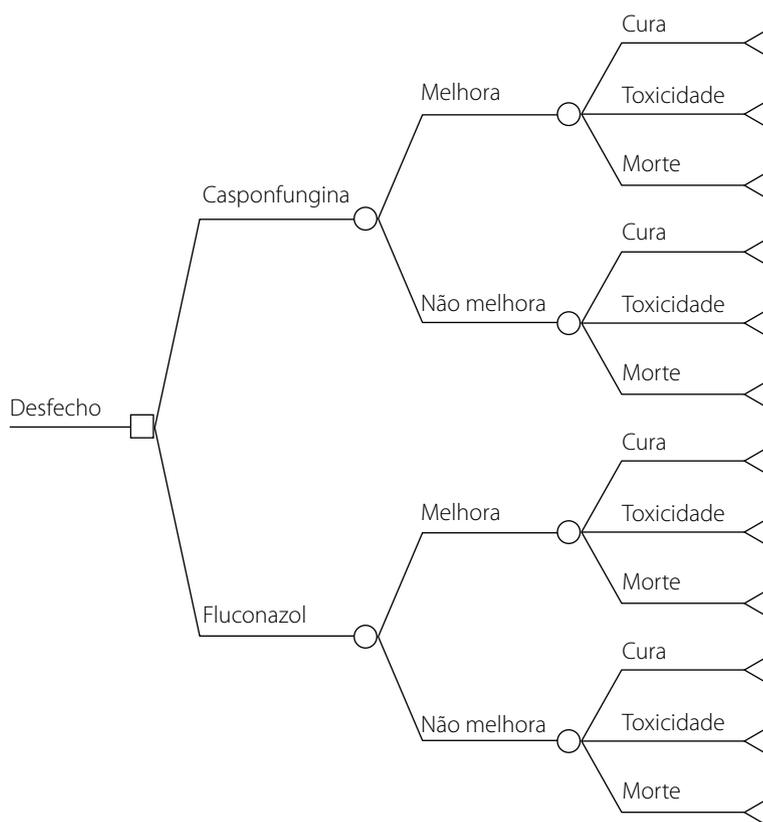


Figura 1. Árvore de decisão criada para análise custo-efetividade da caspofungina comparada ao Fluconazol

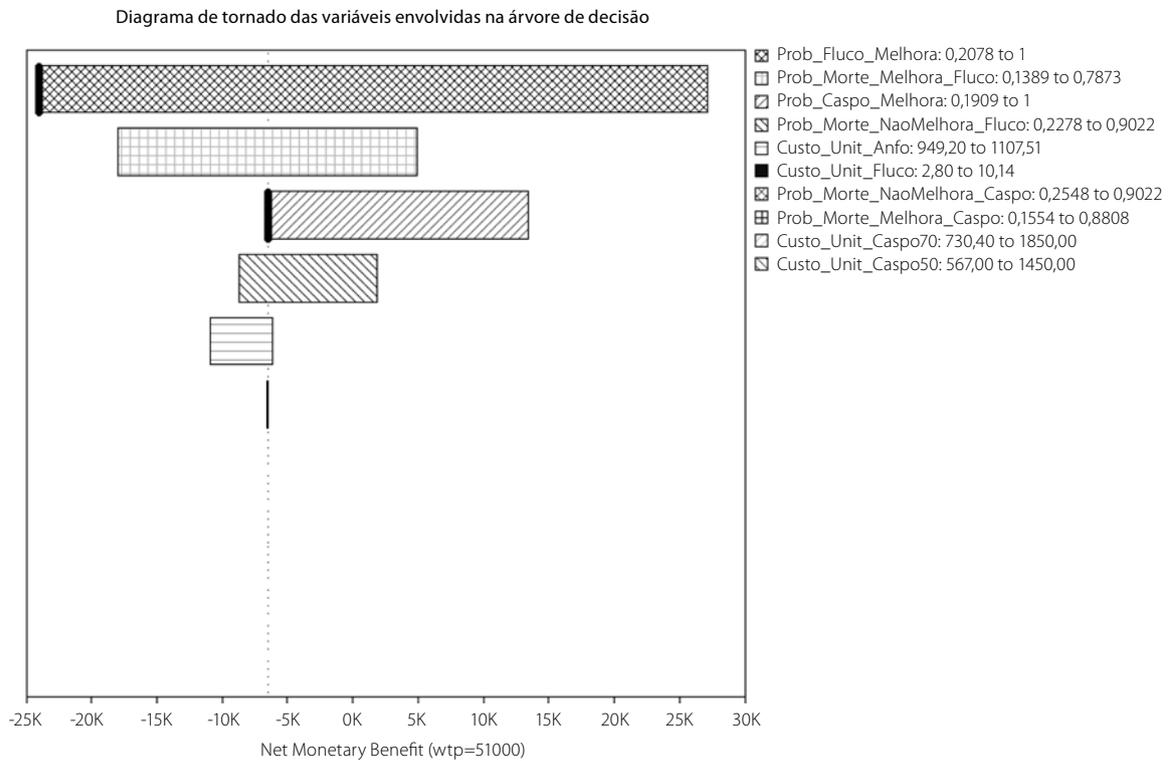


Figura 2. Gráfico de tornado

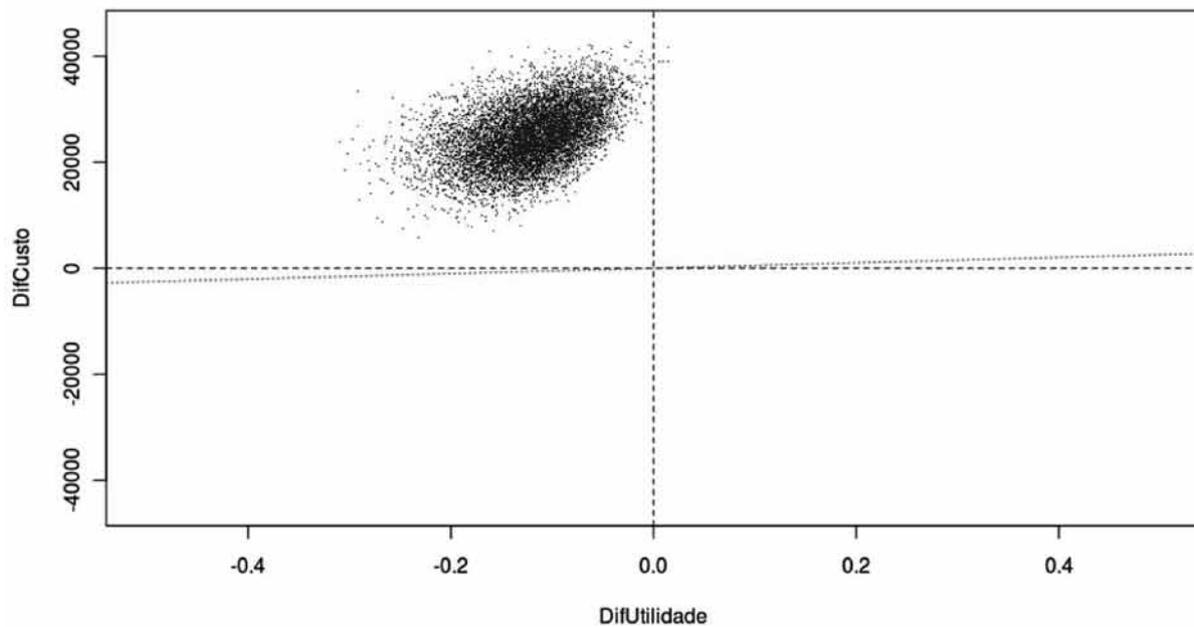


Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade probabilística

cardíaca sob perspectiva do SUS. Este grupo de pacientes constitui uma população clinicamente relevante em nossa instituição, já que foram submetidos a procedimentos invasivos e estão expostos a múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas e para quem a terapia antifúngica precoce é frequentemente iniciada ou debatida entre a equipe assistencial.

Para o objetivo deste estudo, utilizou-se como medida de efetividade óbito por candidemia. As taxas de letalidade descritas nos ensaios clínicos randomizados não traduzem aquela observada na prática clínica diária. Portanto, foi preciso inserir no modelo um nó de probabilidade que previsse a falha da terapia antifúngica inicial escolhida e, conseqüentemente, o início de um segundo tratamento antifúngico e o impacto desse evento no desfecho óbito.

Pela análise de sensibilidade determinística, apenas probabilidades de melhora muito altas para caspofungina (maior que 80,68%) ou muito baixas para fluconazol (menor que 53%) alterariam o resultado inicial do modelo, isto é, tornaria a caspofungina a intervenção mais custo-efetiva. Nenhum dos estudos clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da caspofungina na terapia empírica apresentaram tais probabilidades (Walsh *et al.*, 2004 e Maertens *et al.*, 2010).

A exposição prévia a um azol aumenta o risco de fungemia causada por espécies resistentes ou com suscetibilidade diminuída ao fluconazol (Garnacho-Montero *et al.*, 2010 e Leroy *et al.*, 2009) e, neste cenário, o uso da caspofungina como terapia de primeira escolha deve ser considerado. Porém seu uso deve ser prescrito com cautela, já que a utilização indiscriminada e excessiva pode levar ao aparecimento de espécies resistentes a esta classe de antifúngicos, como já tem sido demonstrado em diversos estudos (Zimbeck *et al.*, 2010, Kahn *et al.*, 2007, Perlin, 2007 e Hakki *et al.*, 2006).

Apesar de ter sido considerada a estratégia mais custo-efetiva no estudo de Golan e colaboradores, 2005, a caspofungina apresentou um valor de custo-efetividade incremental muito acima do limiar considerado aceitável no estudo (R\$50.000), ou seja, há pouca efetividade incremental para justificar o alto custo da caspofungina quando comparada ao fluconazol. Segundo o autor, em pacientes de terapia intensiva com suspeita de infecção fúngica invasiva, a terapia empírica com fluconazol reduz a mortalidade a um custo aceitável, corroborando com o resultado da nossa análise (Golan *et al.*, 2005).

A maior limitação de um modelo de decisão está relacionada à acurácia das estimativas de probabilidades usadas no modelo (Golan *et al.*, 2005). Neste sentido, vale ressaltar que os dados utilizados no modelo foram obtidos de estudos clínicos randomizados cuja população alvo mais se aproximava dos pacientes adultos em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Foram excluídos estudos com pacientes neutropênicos, submetidos a transplante de medula óssea e portadores do vírus HIV.

Os custos considerados no modelo são da rede pública de saúde, diferente do praticado na saúde suplementar, o que limita a extrapolação do resultado desta análise para o cenário do setor privado.

Conclusão

No cenário estudado, que corresponde ao posicionamento de mercado atual e ao desempenho dos antifúngicos nas últimas duas décadas, o fluconazol foi mais custo-efetivo que a caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Portanto, não há justificativa para a eleição da caspofungina como droga de primeira linha para uso empírico, exceto em pacientes com exposição prévia a azóis.

Referências bibliográficas

- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):25-31.
- Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar-Martin J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Aug;54(8):3149-54.
- Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2005 Dec 20;143(12):857-69. (Golan et al., 2005)
- Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jul;50(7):2522-4.
- Kahn JN, Garcia-Effron G, Hsu MJ, Park S, Marr KA, Perlin DS. Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 May;51(5):1876-8.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1612-8.
- Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses.* 2002 Jun;45(5-6):141-5.
- Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 May;29(5):415-20.
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb 1;38(3):311-20.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
- O'Hagan T. Sheffield Elicitation Framework. Disponível em: <<http://www.tonyohagan.co.uk/>>. Acesso em: 14 de Setembro de 2011.
- Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Apr;23(4):323-30.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1;48(5):503-35.

- Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Sep;60(3):613-8.
- Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat.* 2007 Jun;10(3):121-30.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2001 Sep;39(9):3254-9.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):133-63.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 May;16(5):337-45.
- Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):781-8.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med.* 1994 Nov 17;331(20):1325-30.
- Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 Nov;21(11):767-74.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
- Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39(3):309-17.
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
- Zimbeck AJ, Iqbal N, Ahlquist AM, Farley MM, Harrison LH, Chiller T, et al. FKS mutations and elevated echinocandin MIC values among *Candida glabrata* isolates from U.S. population-based surveillance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Dec;54(12):5042-7.